

# Pankreasın Kistik Lezyonları

Cevriye CANSIZ ERSÖZ, Berna SAVAŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Kist terimi normal veya anormal epitel ile döşeli, özellikle sıvı veya yarı katı madde içeren herhangi bir kapalı kavite veya kese (1) olarak tanımlanmakla birlikte, söz konusu organ pankreas olduğunda her zaman epitelyal bir döşenmeden bahsetmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle epitelyal döşenme olsun ya da olmasın pankreastaki kaviter lezyonlar pankreas kistleri olarak tanımlanmaktadır. Pankreas kistleri 2010 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Klasifikasyonu'na bakıldığında benign, premalign ve malign lezyonlar alt başlıklarında dağınık olarak yer almaktadır. Pankreas kistlerini oluşum mekanizmaları da göz önünde bulundurularak klasifiye etmek de mümkündür (Tablo 1).

## KLİNİK ve RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

Pankreas kitlelerinin %1 kadarını oluşturan pankreas kistlerinin, gelişen radyolojik tetkikler nedeniyle rezeksiyon materyallerinde saptanma insidansı %15'lere ulaşmaktadır (3). İnsidental saptanma oranlarındaki artış nedeniyle asemptomatik olarak karşımıza çıkabildiği gibi, sırt ağrısı, kilo kaybı, anoreksi, bulantı-kusma gibi non-spesifik semptomlar; veya kitle etkisine bağlı olarak sarılık, rekürren pankreatik ve karın ağrısı gibi semptomlar görülebilmektedir.

Radyolojik olarak bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve EUS

eşliğinde sitoloji incelemeleri yapılabilmektedir. EUS eşliğinde sitolojik inceleme ile hem tanısal yaklaşım yapılabilen hem de kist sıvısından tümör markerları incelenebilmekte ve DNA analizleri yapılabilmektedir. Sitolojik inceleme günümüzde Japonya'da batın içerisinde tümör ekimi ve yaşanan komplikasyonlar nedeniyle uygulanmamakta, ancak cerrahi uygulamanın kontrendike olduğu hastalarda ise halen gerek ülkemizde gerekse Amerika'da uygulanabilmektedir (4-6).

Moparty ve arkadaşlarının 45 vakalık serisinde, EUS eşliğinde sitolojik değerlendirmenin maligniteyi saptamada %100 sensitivite ve %89 spesifiteye sahip olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, sensitivitesinin yalnızca %27-50 olduğunu bildirir çalışmalar da mevcuttur (4-6).

Karsinoembriyonik antijen (CEA) kist sıvısından çalışılan testlerden en yaygın kullanılanıdır. Sınır değer konusunda net bir görüş birliği olmamakla birlikte; özellikle >192 ng/ml değerlerin müsinöz neoplazileri ayırt etmede %73 sensitivite ve %84 spesifiteye sahip olduğu bildirilmektedir (7). Hatta Brugge ve ark. yaptığı çalışmada intraduktal papiller müsinöz neoplazi (İPMN) veya müsinöz kistik neoplazi (MCN)'leri saptamada, kist sıvısı CEA düzeylerinin, EUS, sitoloji ve yine kist sıvısından değerlendirilebilen kanser antijeni (CA) 72-4, CA 125, CA 19-9 ve CA 15-3 gibi diğer tümör markerlarından daha üstün olduğu vurgulanmaktadır (7). Ancak kist sıvısı CEA düzeyleri ile benign/malign ayrımı yapılamamakta ve müsinöz

**Tablo 1.** Oluşum mekanizmalarına göre pankreas kistik lezyonları (2).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hasar/ inflamasyon ilişkili kistler (%30)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Psödokist</li> <li>- Paraduodenal duvar kistleri</li> <li>- Enfeksiyon ilişkili kistler</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neoplastik kistler (%60)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>Duktal köken</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <i>Müsinöz tip (%30)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intraduktal papiller müsinöz neoplazi</li> <li>- Müsinöz kistik neoplazi</li> <li>- "retansiyon kisti"/"mukosel" ve "müsinöz non-neoplastik kist" ... "Basit müsinöz Kist"</li> <li>- Duktal adenokarsinomda kistik değişiklik</li> </ul> </li> <li>— <i>Seröz tip (%20)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seröz kistadenoma</li> <li>- vHL send ilişkili oligokistik (makrokistik) varyant</li> <li>- Seröz kistadenokarsinoma</li> </ul> </li> <li>— <i>NOS</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intraduktal tübülöpapiller karsinoma</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>— <b>Endokrin köken</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kistik pankreatik endokrin neoplazi</li> </ul> </li> <li>— <b>Asiner köken</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asiner hücreli kistadenoma</li> <li>- Asiner hücreli kistadenokarsinoma</li> <li>- Kistik/intraduktal asiner hücreli karsinoma</li> </ul> </li> <li>— <b>Endotelyal köken</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenfanjioma</li> </ul> </li> <li>— <b>Mezenkimal köken</b></li> <li>— <b>Belirlenememiş köken</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Solid psödopapiller neoplazi</li> </ul> </li> <li>— <b>Diğer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Matür kistik teratom</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Konjenital kistler (&lt;%1)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <i>Duplikasyon kisti</i></li> <li>— <i>Duodenal divertikül</i></li> <li>— <i>Diğer</i></li> </ul> </li> <li>• <b>Diğer kistler (&lt;%5)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <i>Lenfoepitelyal kist</i></li> <li>— <i>Pankreatik duktusun skuamoid kisti</i></li> <li>— <i>Aksesuar dalağın epidermoid kisti</i></li> <li>— <i>Endometriozis</i></li> </ul> </li> </ul> |

NOS: Not otherwise specified.

neoplaziler birbirinden (İPMN vs MCN) ayrılamamaktadır. Kist sıvısı amilaz düzeyleri özellikle pankreatik duktus ile ilişkili lezyonlarda yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle duktusla ilişkili olmayan seröz kistadenomalar (SCA) ve MCN'lerde düşük amilaz düzeyleri; İPMN'lerde ise yüksek amilaz düzeyleri bildiren çalışmalar olmakla birlikte (8), amilaz düzeyleri arasında farklılığın bildirilmediği çalışmalar da bulunmaktadır (9). Pankreas kist sıvısından yapılan moleküler incelemeler kist sıvılarının klasifikasyonunda ve ileri neoplastik süreçlerin

saptanmasında kullanılabilmektedir; ancak klinik uygulamalardaki performansları halen belirsizdir. CEA düzeylerinin ve KRAS, GNAS moleküler değişikliklerinin araştırıldığı 52 vakalık bir çalışmada KRAS ve GNAS moleküler incelemelerinin konvansiyonel CEA düzeyi incelemesine tanısıl olarak anlamlı bir yarar sağlamadığı bildirilmektedir (10).

İPMN ve MCN'lerin, pankreas duktal adenokarsinomların (PDAC) prekürsör lezyonları olduğu bilinmekte ve PDAC ile ortak mutasyonlar bulunmaktadır. PDAC'larda da bildirilen, KRAS kodon 12 mutasyonu İPMN'lerde yaklaşık %80 oranında saptanan çalışmalar mevcuttur (11). CDKN2A (p16) kaybı hem invaziv, hem de non-invaziv İPMN'lerde bildirilmektedir (12). Benzer şekilde TP53 mutasyonu ve aberran ekspresyonu yüksek dereceli displazi alanları ve eşlik eden invaziv karsinom alanlarında izlenmektedir (13). Yine bir tümör supresör gen olan SMAD4 ekspresyon kaybı da özellikle invaziv İPMN'lerde, non-invaziv İPMN'lere oranla daha fazla gözlenmektedir (12). Bu mutasyonlar dışında PDAC'larda sıkça izlenmeyen mutasyonlar da İPMN'lerde gözlenebilmektedir. İPMN'lerde yaklaşık %60 oranında GNAS kodon 201 mutasyonu izlenmektedir. İntestinal subtipte %82, gastrik subtipte %61, pankreatikobiliyer subtipte %38, onkositik tipte ise ender olarak izlendiği bildirilmektedir (11). Ubiquitin ligaz kodlayıcı gen olan RNF43'te %40-75 oranında heterozigote kaybı, fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) yolağında değişiklikler ve ayrıca tümör supresör gen olan PTEN değişiklikleri daha az oranda bildirilmektedir (11). SOX17 hipermetilasyonu yüksek dereceli displazi içeren İPMN'lerde %84 oranında saptanan bir çalışma da mevcuttur (14). MCN'lerde de yaklaşık %50 oranında KRAS mutasyonu mevcuttur (11). CDKN2A, TP53 ve SMAD4 mutasyonları ise İPMN'lere oranla daha ender olarak saptanmaktadır (11). RNF43'te inaktive edici mutasyonlar da daha az oranda MCN'lerde izlenebilmektedir. GNAS mutasyonu MCN'lerde bildirilmemiş olup, bu mutasyonun İPMN'lere spesifik olduğu düşünülmektedir (11). Seröz kistadenomalarda (SCA) malignite gelişme riski yaklaşık %0,1 olarak bildirilmekte ve bu nedenle preneoplastik olan müsinöz kistlerden ayrımı önem taşımaktadır. SCA'larda von Hippel-Lindau (VHL) gen somatik mutasyonu, kromozom 3p'de VHL loküsünde heterozigote kaybı veya kromozom 3p anöploidisi yaklaşık %70 oranında bildirilmektedir (11). CDKN2A, TP53, SMAD4 ve RNF43 mutasyonları ise ender olarak izlenmektedir. 149 hastalık bir çalışmada, protein marker olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)-A'nın kist sıvısında, 5000

pg/ml düzeyinin üstünün SCA'ları saptamada %100 sensitivite ve %82 spesifiteye sahip olduğu bildirilmektedir (15). Dejenereasyona bağlı olarak kistik olabilen solid psödopapiller neoplazide (SPN) ise Wnt sinyal yolağında anahtar komponent olan CTNNB1 geninde somatik mutasyon saptanmaktadır (11). KRAS, CDKN2A, TP53, SMAD4 ve VHL mutasyonları ise oldukça enderdir.

## 1. HASAR/İNFLAMASYON İLİŞKİLİ KİSTLER

Psödokistler gerçek bir epitelyal döşenme göstermeyen; alkolik, biliyer ya da travmaya bağlı olarak gelişen akut pankreatit komplikasyonu olarak ortaya çıkan ve genellikle erişkin erkeklerde görülen kistlerdir. Sıklıkla medikal olarak veya cerrahi drenaj yoluyla tedavi edildikleri için cerrahi materyallerde daha ender olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Hasarlı bir pankreatik kanaldan sızan pankreatik enzimlerin başlattığı inflamatuvar yanıt ile gelişen yağ nekrozu, inflamatuvar debrissten oluşan kist içeriği ve çevresinde granülasyon dokusu ve fibrozis ile oluşan kist duvarı gözlenir.

Kist sıvısı amilaz düzeyleri psödokistlerde belirgin olarak yüksektir, CEA düzeyleri ise müsinöz epitelyum ile döşeli kistlerden daha düşük olarak saptanır.

Paraduodenal duvar kistleri ise, özellikle periampuller bölgede gelişen kronik pankreatit sonucu gelişen, duodenal duvar ve komşu pankreas arasında gelişen kistlerdir. Kist parsiyel olarak duktal epitel ile döşeli olabileceği gibi psödokistlerdeki gibi epitelyum döşenmesi göstermeksizin granülasyon dokusundan oluşabilmektedir.

Enfeksiyon ilişkili kistlere baktığımızda, kist hidatik, nekrotik tüberküloz enfeksiyonu nadiren pankreasta kistik lezyonlar olarak karşımıza çıkabilmekte ve neoplastik kistik lezyonlar ile ayırıcı tanı gerektirmektedir.

## 2. NEOPLASTİK KİSTLER

### 2A. Duktal Köken- Müsinöz Kistler

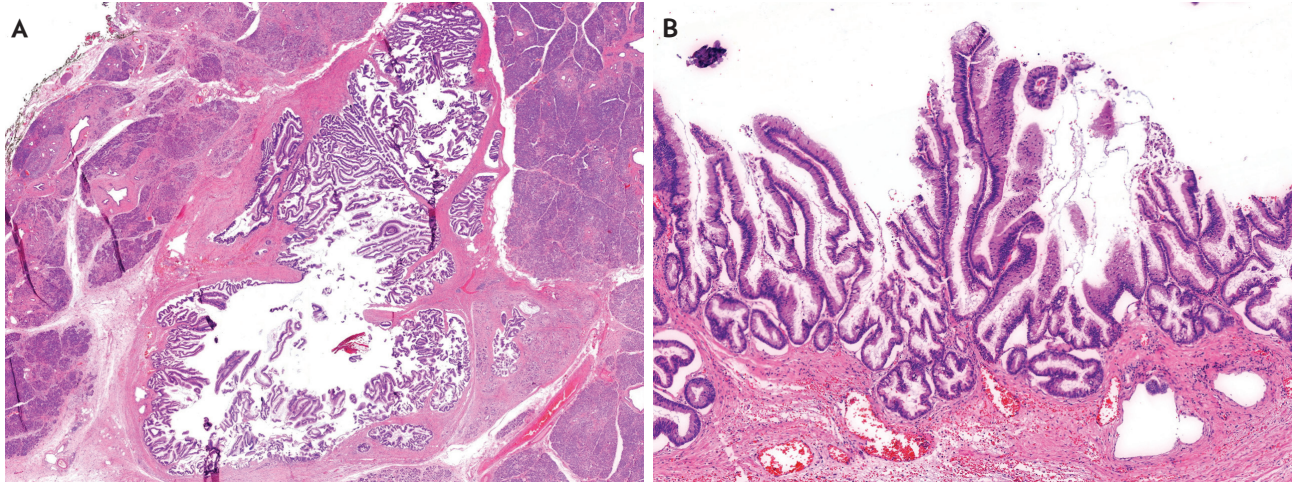
**2A1. İntraduktal papiller müsinöz neoplazi:** Pankreatik rezeksiyon materyallerinin yaklaşık %5'i, kistik lezyonlarının ise yaklaşık %20'sini oluşturan İPMN; pankreatik duktuslarda kistik dilatasyona neden olacak şekilde, değişen derecelerde displazi gösterebilen neoplastik müsinöz epitelin genellikle papiller yapılar meydana getirerek, intraduktal proliferasyonu olarak tanımlanabilir (2). >1 cm ve radyolojik olarak

saptanabilen lezyonlardır [pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN)'lerden farklı olarak]. Klinik olarak genellikle 6-7. dekatta (25-94 yaş) ve erkeklerde biraz daha sık görülür. Yaklaşık %30 hastada özellikle kolon-rektum ve mide olmak üzere senkron veya metakron diğer organ tümörleri izlenebilir (16). Endoskopi sırasında ampulladan müsin ektravazasyonu tanınan bir özelliktir. Radyolojik olarak ana duktusta kistik görünüme neden olacak şekilde belirgin dilatasyon veya dallarında genişlemeyle karakterli çok sayıda kistik yapı şeklinde izlenebilirler. Vakaların yaklaşık %70'i pankreas başında gözlenirken, lokalize, multisentrik veya tüm duktal sistemde yaygın şekilde olabilir. Ana duktusta lokalize- main duct type (MD-İPMN) veya dallarda lokalize- branch duct type (BD-İPMN) veya mikst tipte görülebilir. MD-İPMN'de kronik obstrüksiyona bağlı gelişen pankreatit nedeniyle komşu parankim genellikle sert, atrofik özellikte izlenirken, BD-İPMN'de genellikle normal olarak izlenir.

Onkositik tip İPMN'nin ayrı bir antite olduğuna dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte; son WHO Pathology & Genetics Tumors of Digestive System klasifikasyonunda gastrik, intestinal, pankreatikobiliyer ve onkositik tip olmak üzere, dört histolojik tipten bahsedilmektedir (17,18). Gastrik tip İPMN bazal yerleşimli yuvarlak-oval nükleuslu, belirgin nükleollü, sitoplazmik müsin içeren kolumnar hücrelerle döşeli intraduktal papiller yapılar halinde gözlenirken, intestinal tip İPMN'ler ise psödostratifikasyon gösteren elongate nükleuslu, bazofilik sitoplazmalı hücrelerin döşediği villöz papillalar halinde izlenir (19). Pankreatikobiliyer tip İPMN'de ise kompleks dallanan papillalar gözlenmektedir. Bu papiller yapılar amfofilik sitoplazmalı, yuvarlak-oval nükleuslu, belirgin nükleollü hücreler ile döşelidir (Resim 1A ve B). Müsin glikoprotein ekspresyonları hücre tipine göre değişmektedir (Tablo 2).

İnaduktal onkositik papiller neoplazi (İOPN) yuvarlak büyük nükleuslu, eksantrik belirgin nükleollü ve onkositik sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. Hücreler sıklıkla intrasellüler lümen formasyonları nedeniyle kribriform paterne sahiptirler. 11 İOPN vakasında yapılan bir çalışmada 300 kanser ilişkili genin hedeflendiği next-generation sekans analizinde, tipik İOPN vakalarının hiçbirinde İPMN'de sıkça gözlenen KRAS ve GNAS mutasyonuna rastlanmadığı, yalnızca bir olguda RNF43, PIK3R1, PIK3R3 mutasyonları saptandığı bildirilmiştir (20). Aynı çalışmada birden fazla İOPN olgusunda ARHGAP26, ASXL1, EPHA8, ERBB4 genlerinde mutasyon saptandığı bildirilmektedir. 24 İOPN ve 22 İPMN vakası





**Resim 1 A, B.** Pankreas parankimi içerisinde bir duktusun içerisindeki papiller yapılar halinde gelişim gösteren intestinal epitel ile döşeli İPMN (H.E. boyalı kesitler x40, x100)

**Tablo 2.** İPMN histopatolojik tipleri.

| İPMN tipi          | Lokalizasyon             | Duktus Lokalizasyonu | Musin Ekspresyonu                               | İnvazyon Oranı | İnvaziv Subtip (%) | Rekürrens Oranı | 5 yıllık Survival |
|--------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| Gastrik            | Baş (uncinat), periferik | BD&MD                | Muc1 (-)<br>Muc2 (-)<br>Muc5ac (+)<br>Muc6 (+)  | %9.4           | Tübüler<br>%30.8   | %7.9-15.3       | %70-93,7          |
| İntestinal         | Baş                      | MD                   | Muc1 (-)<br>Muc2 (+)<br>Muc5ac (+)<br>CDX2 (+)  | %41.6          | Kolloid<br>%55.6   | %19.8-24.4      | %86.6-88.6        |
| Pankreatikobiliyer | Baş                      | MD                   | Muc1 (+)<br>Muc2(-)<br>Muc5ac (+)<br>CDX2 (-)   | %63.2          | Tübüler<br>%90.2   | %31.6-70.7      | %35.6-52          |
| Onkositik          | Baş                      | MD                   | Muc1 (+)<br>Muc2 (-)<br>Muc5ac (+)<br>Muc 6 (+) | %45.8          | Onkositik<br>%75   | %12.5-25        | %75-100           |

üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise Mezotelin ve Claudin 4 ekspresyonlarının iki grup arasında belirgin farklı olduğu vurgulanmaktadır (21).

2013 yılında gerçekleşen Verona Konsensus Toplantısında (22); İPMN'lerin patolojik değerlendirilmesi ve raporlanması ile ilgili öneriler sunulmuştur. Buna göre; İPMN lezyonlarında invaziv kanser varlığı mutlak ekarte edilmeli, materyal ekstensif veya total olarak örneklenmeli ve varsa invaziv tümörün tüm özellikleri sinoptik raporlama şeklinde belirtilmelidir. Minimal invaziv terimi kullanılmamalı bunun yerine invazyon boyutu ve evresi belirtilmelidir. İnvazyon boyutu

belirlenirken de invaziv odağın en uzun çapı raporda belirtilmelidir. En yakın duktus ile olan mesafesi invaziv tümör boyutu olarak kullanılmamalıdır. "İnvazyon şüphesi/invazyon belirsiz" terimleri ise sınırlı vakalarda kullanılabilir. Örneğin önceki biyopsiye bağlı olabilecek değişiklikler nedeniyle ortaya çıkabilen, yalancı invazyon görünümü durumlarında; ve bazen de duktus rüptürü sonucu stromada asellüler müsin gölcüklerinin gözlemlendiği, kolloid karsinom izlenimi uyandıran sınırlı durumlarda kullanılabileceği önerilmektedir. "Malign İPMN" terimi artık kullanılmamalıdır. Non-invaziv komponentte en yüksek displazi derecesi belirtilmelidir. Kist rüptürü durumlarında kist boyutu radyolojik veriler ile

korele edilmelidir. Ana duktus boyutu ve lezyona dahil olup olmadığı mümkünse belirtilmelidir, ancak rezeke edilmiş tümörlerde MD-İPMN veya BD-İPMN ayrımı yapma zorunluluğu bulunmamaktadır.

Gastrik/intestinal/pankreatikobiliyer/onkositik subtiplendirme; farklı karsinojenik yollardan gelişmeleri, belirgin farklı klinikopatolojik özellikleri olması, kanser progresyon oranlarının, immünotipik ve moleküler özelliklerinin farklı olması nedeniyle önem göstermektedir. Frozen incelemenin sınırlı olarak yalnızca cerrahi sınır değerlendirmesi için seçili olgularda yapılması gerektiği ve tanımlanan bu prensiplerin MCN, ampuller, biliyer ve intrakolesistik tümörlere de uygulanabileceği belirtilmiştir.

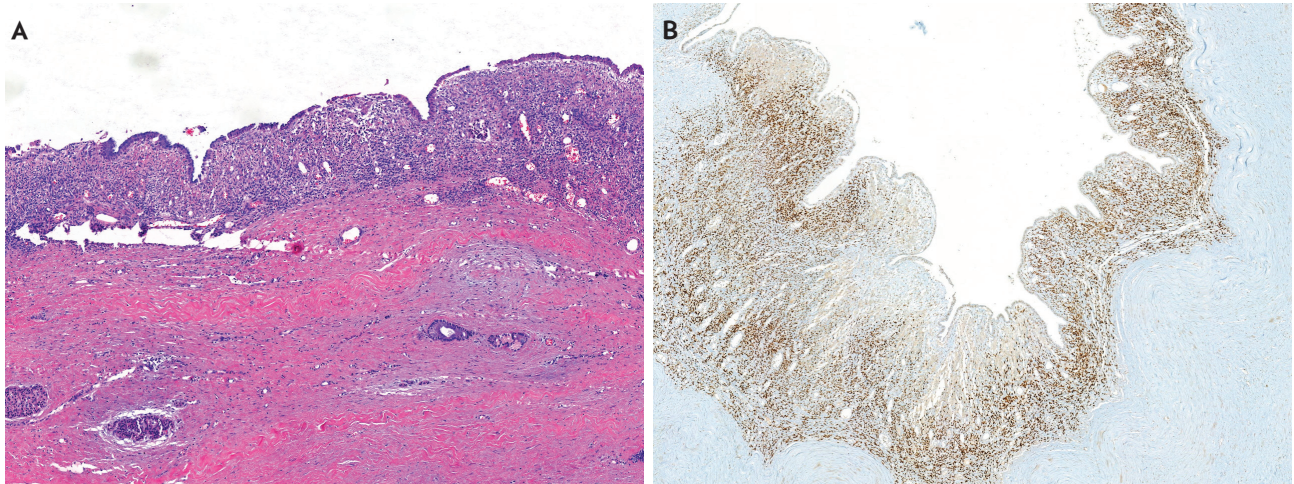
Baltimore Konsensus Toplantısı raporunda (23); pankreastaki neoplastik öncü lezyonlarda displazinin ikili derecelendirme sistemi kullanılarak değerlendirilmesi gerektiği (düşük dereceli displazi vs yüksek dereceli displazi) belirtilmektedir. İnvaziv karsinom olan olgularda cerrahi sınırda herhangi bir derece displazi içeren İPMN'nin prognostik öneminin olmadığı bildirilmiştir. Ancak invaziv tümör olmayan İPMN'lerde, cerrahi sınırda displazi varlığının prognostik öneminin henüz netlik kazanmadığı belirtilmektedir. İntestinal/onkositik tip veya GNAS mutasyonu saptanan, 0,5 cm ile 1 cm arası intraduktal lezyonların "yeni başlayan İPMN" olarak isimlendirilebileceği belirtilmektedir. Bir İPMN ve eş zamanlı karsinom bulunan olgularda; İPMN'nin karsinoma eşlik etmesi veya zemininde gelişmesi durumunun net olarak ayrımı için geniş- totale yakın örnekleme önerilmekte, İPMN'nin tümöre

eşlik ettiği durumlarda her iki lezyonun farklı genetik özellikler göstereceği belirtilmektedir. İnvaziv karsinomun intraduktal yayılım gösterebileceği ve bunun yüksek dereceli displazi gösteren İPMN veya PanIN'i taklit edebileceği belirtilmektedir. 1 cm üzerindeki minimal atipi gösteren, gastrik tip müsinöz epitel ile döşeli, ve ovaryan stroma içermeyen kistlere "basit müsinöz kist" teriminin kullanımını önermektedir. Son olarak da asiner/duktal metaplazi, atipik flat lezyonların pankreasta preneoplastik lezyonlar olabileceği belirtilmektedir.

İPMN'lerin ayırıcı tanısında PanIN ve MCN yer almaktadır. PanIN'ler 0,5 cm'nin altında lezyonlar olup radyolojik olarak saptanamayan lezyonlardır. MCN'ler ise genellikle perimenopozal kadınlarda sık olarak izlenen ve pankreas kuyruğunda lokalize uniloküler kistlerdir. Histomorfolojik olarak MCN'lerde izlenen ovaryan tip stroma bu antiteyi tanımlayan özellik olarak karşımıza çıkmaktadır.

## 2A2. Müsinöz kistik neoplazi

MCN'ler pankreas kistik lezyonlarının %10'unu ve rezeksiyon materyallerinin ise %8'ini oluşturan neoplazilerdir. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık 20 kat daha fazla gözlenirken, ortalama yaş 48 olarak belirtilmektedir (2,24). Semptomatoloji genellikle boyutla ilişkili olup, 3 cm'nin altındaki lezyonlar genellikle asemptomatik olarak saptanırken, epigastrik ağrı, baskıya bağlı sarılık, bulantı kusma, kilo kaybı gibi semptomlarla karşımıza çıkabilmektedir. Genellikle gövde ve kuyrukta yerleşim gösteren MCN'ler; kalın duvarlı uniloküler/oligoloküler kistler şeklinde gözlenebilmektedir. İPMN'lerin aksine



**Resim 2 A, B.** Tek sıra kolumnar epitel ile döşeli müsinöz kistik neoplazi (H.E.x100), epitel altında immünohistokimyasal yaygın PR pozitifliği gösteren stromal hücreler (PRx 50).



pankreatik duktal sistem ile bağlantıları bulunmamaktadır (24). Radyolojik olarak yaklaşık %20 olguda periferik kalsifikasyon “yumurta kabuğu kalsifikasyon” izlenebilmektedir. Kist içeriği genellikle mukoid özellikte olup, seröz veya hemorajik özellikte olabilmektedir. Endoservikal epitele benzer şekilde yüksek kolumnar, müsin üreten epitel ile döşelidir (Resim 2A,B). Dağınık goblet hücreleri ve endokrin hücreler gözlenmektedir. İmmünohistokimyasal olarak epitelyum CK7, CK8, CK19, CEA ve Muc5ac pozitifliği gösterir ve goblet hücreleri Muc2 pozitifdir. Yaklaşık yarısında CDX2 boyanabilir. Kist duvarında veya septalarda uniform, elonge nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşmuş ovarian tip stroma antiteyi tanımlayan özelliktir. Stromal hücreler PR ve daha az oranda ER pozitifliği göstermektedir. Bunun dışında Alfa-inhibin, Calretinin, H-caldesmon, Calponin, Human Chorionic Gonadotropin (HCG) pozitifliği gösterebilir. Embriyonik gelişim sırasında dorsal pankreasın sol over ile ilişkili olduğu vurgulanmakta ve gelişiminde bu durumun rol alabileceği söylenmektedir (25). Düşük ve yüksek dereceli displazi şeklinde displazi varlığı sınıflandırılır. Yaklaşık %16 oranında invaziv karsinom ile birliktelik gösterirler (26).

En sık tübüler karsinoma birlikteliği izlenirken (27), diğer histolojik varyantlar; kolloid karsinoma, andiferansiye karsinoma, osteoklast tipi dev hücreler içeren andiferansiye karsinoma ve adenoskuamöz karsinoma ile birlikteliği de bildirilmiştir (28,29). İnvazyon alanlarında veya yüksek dereceli MCN alanlarında ovarian stroma azalır veya kaybolabilir (27). Büyük lezyonlarda, solid komponenti olan olgularda, intrakistik papiller yapılar ile birlikte bulunan solid nodüller, sitolojik atipi bulunması invazyon riskini artırmaktadır. Karsinom ile birlikte olmayan olgularda sağkalım %100'lere yakın iken karsinomun eşlik ettiği olgularda bu oran %25-35 arasında değişmektedir (27,30).

### 2A3. Basit müsinöz kist

Literatürde obstrüksiyon bulgusu var ise “kısmen PanIN döşenmesi gösteren retansiyon kisti” veya obstrüksiyon bulgusu yok ise de “müsinöz non-neoplastik kist/kistik müsinöz duktus lezyonu” gibi isimler verilen, 1 cm'nin üzerindeki, ovarian stroma içermeyen, minimal atipi gösteren gastrik tip flat döşenme gösteren kistik lezyonların artık “basit müsinöz kist” olarak tanımlanması gerektiği belirtilmektedir (23). Epitel genellikle Muc1 ve Muc2 negatif olarak izlenirken, Muc5ac pozitifliği saptanabilmektedir.

### 2A4. Duktal adenokarsinom/diğer invaziv karsinomlarda izlenen kistik değişiklikler

Duktal adenokarsinomlarda kistik değişiklikler nadir de olsa izlenebilmektedir. Santral nekroz varlığı psödokist ile karışabilmektedir. Bunun dışında invaziv karsinoma da pankreatik duktusu tıkayarak kistik dilatasyona yol açabilmektedir. Osteoklast tipi dev hücreler içeren andiferansiye karsinom, skuamöz hücreleri karsinomlar da nadiren kistleşebilmektedir (2).

### 2B. Duktal Köken-Seröz Tip

Tüm pankreas lezyonlarının yaklaşık %1'ini oluşturan seröz neoplaziler, homojen bir kromatine sahip, yuvarlak uniform nükleuslu küboidal hücrelerden oluşan, epitel ile ilişkili mikrovasküler ağı bulunduran lezyonlardır. Duktal kökenli olan bu lezyonlar müsin üretmezler bunun yerine belirgin intrasitoplazmik glikojen bulunur (31). Mikrokistik, makrokistik, solid seröz adenoma ve von Hippel-Lindau ilişkili seröz kistik neoplazi başta olmak üzere birçok varyantı tanımlanmıştır. Mikrokistik seröz neoplazilerde çok sayıda küçük, irregüler kontürlü kistler mevcuttur. Makrokistik varyantta ise daha az sayıda ve büyük boyutta kistler mevcuttur. Solid seröz adenomalarda uniform küçük yuvalar veya tübüllerden meydana gelir. VHL ilişkili seröz kistik neoplazilerde ise pankreasta yamasal bir tutulum söz konusu olmaktadır.

Herhangi bir yaşta görülebilmelerine karşın seröz kistadenomalar, ileri yaşta ve kadınlarda 3 kat daha sık karşımıza çıkmaktadırlar (31,32). 1/3'ü asemptomatik olarak saptanır. 2/3'ü gövde veya kuyrukta lokalizedir. CT'de santral skar ile birlikte, bal peteği görünümü mikrokistik varyantın karakteristik bir bulgusudur (31). Kistlerin pankreatik duktal sistem ile ilişkisi bulunmaz. Santral skar asellüler kollajenize bağ dokudan oluşur. Glikojenden zengin sitoplazmaları tipik olarak periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif ve diastaz sensitiftir. Geniş spektrumlu ve düşük molekül ağırlıklı keratinler, epitelyal membran antijen (EMA) ve inhibin pozitifdir. Duktal müsin markerları CA 19-9, CEA, Muc1 ve B72.3 negatif veya çok fokal pozitif olabilirler. Muc6 genellikle pozitifdir. Glut-1, HIF1- alfa ve CA-IX ekspresyonu vardır (31). Yavaş büyüyen tümörlerdir. <4 cm asemptomatik lezyonların takip edilebileceği, semptomatik veya hızlı büyüme gösteren lezyonların opere edilmesi gerektiği söylenmektedir. 2010 WHO klasifikasyonuna

göre uzak metastaz göstermesi malignite kriteri olarak kabul edilmektedir. Vasküler invazyon ile malign olarak kabul edilen tümörler, özellikle inflamasyon ve hemoraji ve büyük boyutlu olmaları nedeniyle çevre organlara lokal penetrasyon gösteren tümörler WHO klasifikasyonuna göre malign olarak kabul edilemeyeceği için seröz kist adenokarsinomlar oldukça ender görülen tümörlerdir (31).

## **2C. Duktal Köken NOS- İntraduktal Tübülopapiller Neoplazi**

İTPN, ana duktus veya dallarında lokalize olan, radyolojik olarak saptanabilen (>1 cm), kistik epitelyal neoplazilerdir. Gerçek papilla oluşumu yalnızca %36 vakada izlenirken, genellikle tübüler ve sırt sırta veren glandların oluşturduğu kribriform arkitektürde gözlenirler (34). Belirgin bir müsin yapımı izlenmez (34). Egzokrin pankreas tümörlerinin %1'inden azını oluşturan İTPN, ortalama 55 yaş ve kadınlarda biraz daha fazla izlenir (26,34). Eozinofilik/amfofilik ve daha az oranda şeffaf sitoplazmalı küboidal hücrelerden oluşan tümörde, ender olarak kalsifikasyon, stromal osseöz ve kartilajinöz metaplazi saptanabilir (35,36). İntraduktal komedo tipte nekroz gözlenebilen tümörde, nükleer atipi orta veya belirgin olup, mitotik aktivite kolayca izlenir (34). Muc1 ve Muc6 genellikle pozitif iken, Muc2 ve Muc5ac negatiftir. İPMN'den farklı olarak KRAS ve BRAF mutasyonları ender olarak izlenirken, PI3K yolagındaki değişiklikler (PIK3CA, PIK3CB ve PTEN) sık gözlenir (33). Kromatin yeniden yapılanmasındaki ilgili genlerde (MLL1, MLL2, MLL3, BAP1, PBRM1) mutasyonlar saptanmıştır (33). Vakaların 2/3'ünde invaziv karsinoma gelişimi izlense de klinik seyir nisbeten iyidir (34).

## **2D. Endokrin Köken/Kistik Pankreatik Endokrin Neoplazi**

Kistik pankreatik endokrin neoplazi pankreatik kistik lezyonların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (18). Olguların %25'inde herediter multipl endokrin neoplazi sendromu gözlenmekle birlikte, çoğu klinik olarak non-fonksiyoneldir ve gövde ve kuyruk kısmında yerleşirler (2). Neoplastik endokrin hücreler ile döşeli, uniloküler veya multiloküler kistik paternde izlenirler. Solid alanları ise pankreatik endokrin neoplazi sitomorfolojik özellikleri gösterir. Oldukça büyük boyutlarda olmalarına karşın malign davranış beklendiği ölçüde değildir.

## **2E. Asiner Köken**

Asiner hücreli kistadenoma ve asiner hücreli kistadenokarsinoma ender görülen tümörlerdir. Oldukça büyük boyutlara ulaşabilirler. Asiner hücreli kistadenomalarda bir veya daha fazla sıralı yuvarlak, bazale oryante nükleuslu granüler eozinofilik apikal sitoplazmalı sakin asiner hücrelerle döşenme izlenir. Sitoplazmik zimojen granüller PAS pozitif, diastaz rezistan özellik gösterir. İmmünohistokimyasal olarak tripsin, kimotripsin ve lipaz pozitiflerdir. Normal asiner hücrelerden farklı olarak tümörde CK7 pozitifliği gözlenir (2). Asiner hücreli kistadenokarsinomlarda ise belirgin sitolojik atipi ve kolayca gözlenen mitotik figürler beklenir (2).

## **2F. Endotelyal Köken**

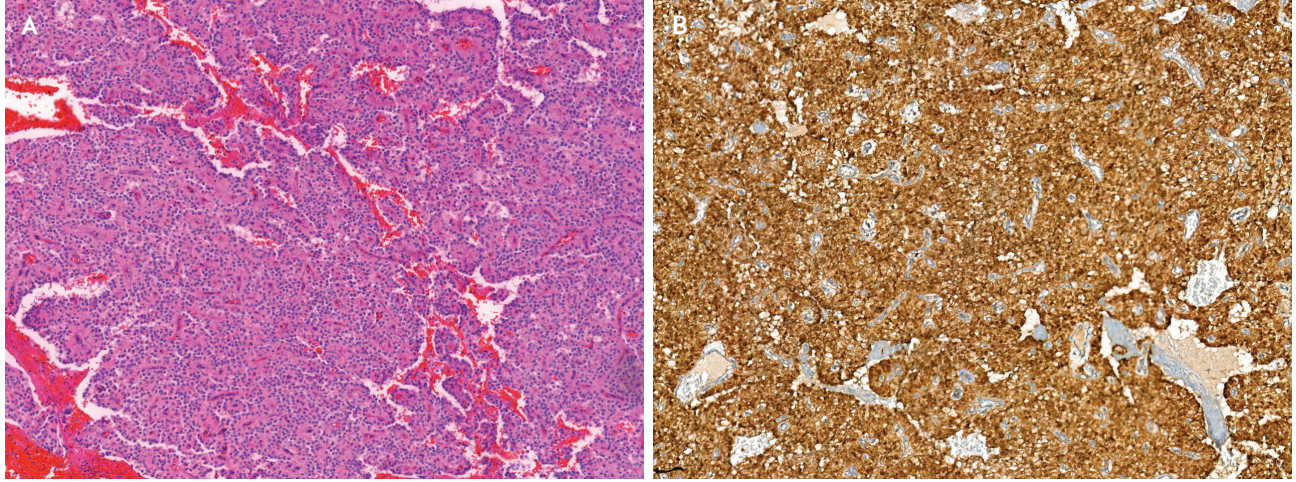
Lenfanjiomalar 25 cm boyutlara ulaşabilen kistik kitleler olarak karşımıza çıkabilmektedir. Endotelyal hücreler ile döşeli kistik yapılar yanında stromada düz kas hücreleri ve lenfositler, köpüksü histiositler gözlenebilir (2,24). İmmünohistokimyasal olarak endotelyal marker pozitifliği gözlenirken, epitelyal markerlar negatiftir.

## **2G. Mezenşimal Köken**

Pankreas ve retroperitonda izlenen schwannomalar (37), gastrointestinal stromal tümörler (GIST) ve paragangliomalarda da kistik lezyonlar olarak karşımıza çıkabilmektedir (38).

## **2H. Kökeni Belirlenemeyen**

Solid psödopapiller neoplazi; pankreas kitlelerinin %1-2 ve kistik lezyonlarının ise %5'ini oluşturmaktadır (18). Gerçek bir kist yapısı izlenmez, nekrotik dejeneratif değişiklikler sonucu kistik hal alırlar. Sıklıkla 3. dekatta ve kadınlarda yaklaşık 20 kat daha fazla gözlenirler. %8-20 oranında malignite oranları bildirilmekle birlikte, 5 yıllık sağ kalım oranları %95-100 arasında değişmektedir (39,40). Ortalama 9-10 cm boyutlara ulaşabilen ve pankreasta herhangi bir lokalizasyonda izlenebilen tümörlerdir. Bazıları enkapsüle görünümde olup, makroskopik olarak değişen derecelerde hemoraji ve nekroz arasında bej-ten rengi solid odaklar ve yer yer balık et görünümünde olabilir. Mikroskopik olarak solid, psödopapiller ve/veya hemorajik psödokistik yapıların kombinasyonu şeklinde izlenir. Sellüler alanlarda ince mikrovasküler yapı ve çevresinde ependimomu anımsatan rozet benzeri görünüm izlenebilir. Belirgin bir sitolojik atipi veya mitoz göstermeyen, eozinofilik sitoplazmalı



**Resim 3 A, B.** Belirgin bir sitolojik atipi göstermeyen, uniform nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmuş solid psödopapiller neoplazi (H.E.x100), immünohistokimyasal olarak yaygın B-Catenin pozitifliği (B-Catenin x100).

yuvarlak-oval uniform nükleuslu, noktasal kromatine ve yer yer longitudinal “Groove”lar gözlenebilen hücrelerden oluşurlar (Resim 3 A,B). Müsin üretimi veya ekstrasellüler müsin bulundurmazlar. E-cadherin ve B-catenin değişikliklerine de bağlı olarak özellikle vasküler yapılardan uzak tümör hücrelerinde diskohezyon gözlenir. PAS pozitif ve diastaz rezistan hyalen globüller gözlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak Vimentin, Alfa-1 antitripsin, CD56, NSE, SYN, CD10, CD117, Fli1, PR, ER-beta, Beta-catenin boyanması gözlenir. Epitelyal markerlar ile (AE1/AE3 ve CAM 5.2 gibi) fokal veya hafif bir boyanma saptanabilir. CHRA genellikle negatiftir.

## 2H. Diğer Neoplastik Kistler

Matür kistik teratom oldukça ender olarak özellikle genç hastalarda pankreasta kistik kitle olarak izlenebilmektedir.

## 3. KONJENİTAL KİSTLER

Pankreastaki kistik kitlelerin %1’inden azını oluştururlar.

Duplikasyon kisti, duodenal divertikula, polikistik böbrek hastalarında pankreasta izlenebilen kistler, kistik fibroziste yine pankreatik duktusta kistik dilatasyon gözlenebilmektedir. Birtakım konjenital sendromlarda da pankreasta kistik transformasyon izlenebilir (2).

## 4. DİĞER KİSTİK LEZYONLAR

Lenfoepitelyal kistler uniloküler veya multiloküler özellikte olabilen, ileri yaş erişkinde ve erkeklerde 4 kat daha sık izlenen lezyonlardır (2). Pankreas içerisinde herhangi bir lokalizasyonda gözlenebilir. Kist keratinize çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Çevresinde bant şeklinde lenfoid foliküllerin de gözlenebildiği lenfoid doku izlenir (2,31). Pankreatik duktusun skuamoid kisti, intrapancreatik aksesuar dalağın epidermoid kisti, kistik hamartom, endometriotik kistler pankreasta gözlenebilen ender kistik lezyonlardır. Nadiren pankreasta metastatik tümörlerde de kistik değişiklikler saptanabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Dorland’s illustrated medical dictionary; 32nd edition. Saunders: Philadelphia, 1988.
2. Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med 2009;133:423-38.
3. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. Am J Roentgenol 2008;191:802-7.
4. Moparty B, Logrono R, Nealon WH, et al. The role of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in distinguishing pancreatic cystic lesions. Diagn Cytopathol 2007;35:18-25.



5. Branwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, et al. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc* 2001;53:722-7.
6. Edlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, et al. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2002;56:543-7.
7. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126:1330-6.
8. Van der Waaij, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: A pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:383-9.
9. Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatol* 2013;13:48-57.
10. Faías S, Duarte M, Albuquerque C, et al. Clinical impact of KRAS and GNAS analysis added to CEA and cytology in pancreatic cystic fluid obtained by EUS-FNA. *Dig Dis Sc* 2018;63:2351-61.
11. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, et al. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;149:1501-10.
12. Biankin AV, Biankin SA, Kench JG, et al. Aberrant p16(INK4A) and DPC4/Smad4 expression in intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas is associated with invasive ductal adenocarcinoma. *Gut* 2002;50:861-8.
13. Kawahira H, Kobayashi S, Kaneko K, et al. p53 protein expression in intraductal papillary mucinous tumors (IPMT) of the pancreas as an indicator of tumor malignancy. *Hepatogastroenterology* 2000;47:973-7.
14. Hata T, Dal Molin M, Suenaga M, et al. Cyst fluid telomerase activity predicts the histologic grade of cystic neoplasms of the pancreas. *Clin Cancer Res* 2016;22:5141-51.
15. Carr RA, Yip-Schneider MT, Dolejs S, et al. Pancreatic cyst fluid vascular endothelial growth factor A and carcinoembryonic antigen: a highly accurate test for the diagnosis of serous cystic neoplasm. *J Am Coll Surg* 2017;225:93-100.
16. Sugiyama M, Atomi Y. Extrapneumatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1999;94:470-3.
17. Adsay NV, Klöppel G, Fukushima N, et al. Intraductal neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. (eds). *WHO Classification of Tumors*, 4th edn. IARC: Lyon, 2010, pp 304-13.
18. Pusateri AJ, Krishna SG. Pancreatic cystic lesions: Pathogenesis and malignant potential. *Diseases* 2018;6:50.
19. Furukawa T, Kloppel G, Volkan Adsay N, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 2005;447:794-9.
20. Basturk O, Tan M, Bhanot U, et al. The oncocytic subtype is genetically distinct from other pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm subtypes. *Mod Pathol* 2016;29:1058-69.
21. Basturk O, Chung SM, Hruban RH, et al. Distinct pathways of pathogenesis of intraductal oncocytic papillary neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Virchows Arch* 2016;469:523-32.
22. Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T, et al; Members of Verona Consensus Meeting, 2013. Pathologic evaluation and reporting of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and other tumoral intraepithelial neoplasms of pancreatobiliary tract; Recommendations of Verona Consensus Meeting. *Ann Surg* 2016;263:162-77.
23. Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al; Baltimore Consensus Meeting. A revised classification system and recommendations from the Baltimore Consensus Meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1730-41.
24. N Volkan Adsay. Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol* 2007;20:71-93.
25. Erdogan D, Lamers WH, Offerhaus GJ, et al. Cystadenomas with ovarian stroma in liver and pancreas: An evolving concept. *Dig Surg* 2006;23:186-91.
26. Kim JY, Hong SM. Precursor lesions of pancreatic cancer. *Oncol Res Treat* 2018;41:603-60.
27. Jang KT, Park SM, Basturk O, et al. Clinicopathologic characteristics of 29 invasive carcinomas arising in 178 pancreatic mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: Implications for management and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015;39:179-87.
28. van den Berg W, Tascilar M, Offerhaus GJ, et al. Pancreatic mucinous cystic neoplasms with sarcomatous stroma: Molecular evidence for monoclonal origin with subsequent divergence of the epithelial and sarcomatous components. *Mod Pathol* 2000;13:86-91.
29. Adsay NV, Pierson C, Sarkar F, et al. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2001;25:26-42.
30. Crippa S, Fernandez-Del Castillo C, Salvia R, et al. Mucin producing neoplasms of the pancreas: An analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:213-9.
31. Basturk O, Askan G. Benign tumors and tumorlike lesions of the pancreas. *Surg Pathol* 2016;9:619-41.
32. Reid MD, Choi HJ, Memis B, et al. Serous neoplasms of the pancreas: A clinicopathologic analysis of 193 cases and literature review with new insights on macrocystic and solid variants and critical reappraisal of so-called "serous cystadenocarcinoma". *Am J Surg Pathol* 2015;39:1597-610.
33. Olca Basturk, et al. Pancreatic intraductal tubulopapillary neoplasm is genetically distinct from intraductal papillary mucinous neoplasm and ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2017;30:1760-1772.
34. Basturk O, Adsay V, Askan G, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas: a clinico-pathologic and immunohistochemical analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2017;41:313-25.
35. Jokoji R, Tsuji H, Tsujimoto M, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasm of pancreas with stromal osseous and cartilaginous metaplasia; a case report. *Pathol Int* 2012;62:339-43.
36. Takayama S, Maeda T, Nishihara M, et al. A case of intraductal tubulopapillary neoplasm of pancreas with severe calcification, a potential pitfall in diagnostic imaging. *Pathol Int* 2015;65:501-6.
37. Tan G, Vitellas K, Morrison C, Frankel WL. Cystic schwannoma of the pancreas. *Ann Diagn Pathol* 2003;7:285-91.
38. Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch* 2004;444:527-35.
39. Bai X, Ye L, Zhang Q, Prasoon P, Wang J, Liang T. Surgical resection and outcome of pancreatic cystic neoplasms in China: Analysis of a 16-year experience from a single high-volume academic institution. *World J Surg Oncol* 2014;12:228.
40. Madan AK, Weldon CB, Long WP, Johnson D, Raafat A. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *J Surg Oncol* 2004;85:193-8.
41. Hirooka Y, Goto H, Itoh A, et al. Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1323-4.